

DANAZOL COMPOSITION

Publication number: JP2282330

Publication date: 1990-11-19

Inventor: YAZAKI TAKASHI; KURIHARA HIDEHARU; GOTO YUKIO; HASHIMOTO AKIO

Applicant: TOKYO TANABE CO

Classification:

- international: A61K31/58; A61K47/14; A61P13/02; A61P15/00;
A61K31/58; A61K47/14; A61P13/00; A61P15/00;
(IPC1-7): A61K31/58; A61K47/14

- European:

Application number: JP19890103435 19890425

Priority number(s): JP19890103435 19890425

Report a data error here

Abstract of JP2282330

PURPOSE: To obtain the title composition for preparations, excellent in stability and with reduced toxicity and markedly reduced dose needed due to its enhanced releasability and improved bioavailability by surface treatment of fine crystals of danazol with a surfactant. **CONSTITUTION:** (A) 1 pt.wt. of danazol (17 α -pregna-2,4-diene-20-ino[2,3- d]isoxazol-17-ol) useful as a therapeutic agent for endometriosis, (B) 0.0005-1 (pref. 0.01-0.5) pt.wt. of a surfactant ≥ 12 in HLB value (e.g. polyglycerin fatty acid ester, polyoxyethylene alkyl ether) and (C) 0-50 (pref. 0-20) pts.wt. of a holding carrier (e.g. cellulose derivative, saccharide) are dissolved or suspended in water or an aqueous medium followed by spray drying, thus obtaining the objective composition. Said danazol to be used is in the form of fine particles ≤ 3 (esp. ≤ 1) μ m in size.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平2-282330

⑤Int.Cl.⁵

A 61 K 31/58
47/14

識別記号

A C V

E

庁内整理番号

7375-4C
7624-4C

⑬公開 平成2年(1990)11月19日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑭発明の名称 ダナゾール組成物

⑰特 願 平1-103435

⑱出 願 平1(1989)4月25日

⑲発 明 者 矢 崎 高 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社
研究開発本部内
⑲発 明 者 栗 原 秀 晴 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社
研究開発本部内
⑲発 明 者 後 藤 幸 雄 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社
研究開発本部内
⑲発 明 者 橋 本 晃 雄 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社
研究開発本部内
⑳出 願 人 東京田辺製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号
㉑代 理 人 弁理士 松山 直行

明細書

1. 発明の名称

ダナゾール組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) ダナゾール微細結晶と界面活性剤とからなる
ダナゾール組成物
(2) ダナゾール微細結晶、界面活性剤および保持
担体とからなるダナゾール組成物

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は子宮内膜症治療剤として有用なダナゾール(化学名: 17 α -プレグナ-2, 4-ジエン-20-イノ[2, 3-d]イソキサゾール-17-オール)の生物学的利用率を向上させたダナゾール組成物に関する。

従来の技術

特開昭 61-1613号公報にはダナゾールの経口用薬剤組成物が記載されているが、この技術はダナゾールを水溶性高分子などの胃液に可溶な物質中

に含有させるものであり、この技術によりダナゾールの生物学的利用率は 1.91 倍増強されたと記載されている。

ダナゾールの水に対する親水性を高めかつ生物学的利用率を向上させるために、微細化したダナゾールを用い、必要に応じて保持担体を加えて、界面活性剤により表面処理を施すことは従来知られていない。

発明が解決しようとする課題

ダナゾールの水に対する溶解度は25℃で 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、水に極めて難溶性の薬物である。難溶性薬物を生体の消化管から吸収させる場合、その吸収率は溶解速度が律速となるのが一般的である。溶解速度を上げるためには親水性を増すことも一つの手段である。ダナゾールは水に難溶性の薬物であるので消化管からの吸収率が低く、血中濃度を高め臨床効果を上げるために高用量で使用されている。このため、高用量投与によると推察される副作用もわずかながら報告されている。このような背景から投与量を減らし、副作用を軽

減することができる吸収率の高いダナゾール製剤、すなわち親水性の製剤が望まれている。

課題を解決するための手段

本発明者らは消化管からの吸収率の高い、親水性のダナゾール製剤を得るため研究した結果、微細化したダナゾールを用い、必要に応じて保持担体を加えて、界面活性剤により表面処理を施すことにより、生物学的利用率の向上と安定性に優れた効果が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明のダナゾール組成物は、 $3\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\mu\text{m}$ 以下に微細化したダナゾール 1重量部、界面活性剤としてHLB 12以上のものを選択して、その0.0005～1重量部、好ましくは0.01～0.5重量部、保持担体0～50重量部、好ましくは0～20重量部を取り、水または水性媒体に溶解または懸濁した後、噴霧乾燥して得られる。

本発明で用いる界面活性剤としては、デカグリセリルモノラウレート、デカグリセリルモノミリステート等のポリグリセリン脂肪酸エステル、ポ

リオキシエチレンソルビタンモノオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレンヒマシ油および硬化ヒマシ油、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステルが挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせて使用することができる。

本発明で用いる保持担体としては、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロースおよびその誘導体、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ等のデンプンおよびその誘導体、乳糖、ショ糖、ブドウ糖等の糖類が挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせ

- 3 -

て使用することができる。

本発明のダナゾール組成物は、適当な噴霧および乾燥機能を備えた装置を用いて製造することができる。

本発明のダナゾール組成物は、散剤の形で、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の添加剤を加えて細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤の形で使用できる。

実施例 1

水10ℓにショ糖ステアリン酸エステル 0.5gおよび乳糖50gを溶解し、この溶液を 5°C 以下に冷却し、この溶液に、予めダナゾール 5gをエタノール 250mlに溶解した溶液を攪拌下徐々に注加してダナゾールの微細結晶を析出させた。この懸濁液をスプレードライヤーで噴霧乾燥してダナゾール組成物を得た。

実施例 2

乳糖50gに代えて乳糖15gを用いた外は、実施例1と同様に操作してダナゾール組成物を得た。

実施例 3

- 4 -

乳糖50gに代えて乳糖 5gを用いた外は、実施例1と同様に操作してダナゾール組成物を得た。

実施例 4

水10ℓにショ糖ステアリン酸エステル 0.5gを溶解し、この溶液を 5°C 以下に冷却し、この溶液に、予めダナゾール 5gをエタノール 250mlに溶解した溶液を攪拌下徐々に注加してダナゾールの微細結晶を析出させた。この懸濁液をスプレードライヤーで噴霧乾燥してダナゾール組成物を得た。

実施例 5

乳糖50gに代えて α 化デンプン50gを用いた外は、実施例1と同様に操作してダナゾール組成物を得た。

実施例 6

乳糖50gに代えてトウモロコシデンプン50gを用いた外は、実施例1と同様に操作してダナゾール組成物を得た。

実施例 7

水 200mlにショ糖ステアリン酸エステル 3gを

- 5 -

- 6 -

溶解し、この溶液に、1μm以下のダナゾール30gを加え、均一に分散させた。この懸濁液をスプレードライヤーで噴霧乾燥してダナゾール組成物を得た。

実施例 8

水 200mlにショ糖ステアリン酸エステル 3gおよび乳糖30gを溶解し、この溶液に、1μm以下のダナゾール30gを加え、均一に分散させた。この懸濁液をスプレードライヤーで噴霧乾燥してダナゾール組成物を得た。

発明の効果

1. 安定性

[試験方法]

実施例 1～8と同様な操作で得られたダナゾール組成物（以下、実施例 1～8の組成物という。）を気密容器に入れ、50℃ 1箇月保存し、外観の変化および分解物の有無を試験した。外観の変化は肉眼により観察し、分解物の有無は薄層クロマトグラフ法により試験した。

[試験結果]

実施例 1～8の組成物は全て白色の粉末であり、保存2週間後および1箇月後に観察したところ、外観の変化は全く認められなかった。また、実施例 1～8の組成物を保存開始時、2週間後および1箇月後に試験したところ、分解物は全く認められなかった。

2. 溶出試験

[試験方法]

実施例 1、4および7の組成物および市販ダナゾールカプセル剤（以下ダナゾール市販品という：ダナゾール 100mg含有）の内容物につき、試験液として 0.5%ラウリル硫酸ナトリウムを含有した 0.1N塩酸溶液 900mlを用い、日本薬局方溶出試験法のパドル法により、毎分 100回転の条件で試験した。溶出液を 0.45 μmのメンブランフィルターで濾過後、濾液をエタノールで10倍に希釈し、溶液中のダナゾール濃度を吸光度法により測定し、溶出率を求めた。

[試験結果]

結果を表 1 に示す。

- 7 -

| 表 1 | 試料 | 溶出率 (%) | | | | |
|-----|------------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | | 溶出時間 (分) | | | | |
| | | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| | 市販品 | 45.1 | 63.5 | 72.3 | 78.3 | 81.4 |
| | 実施例 1 の組成物 | 99.1 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.7 |
| | 実施例 4 の組成物 | 99.7 | 100.5 | 99.7 | 99.8 | 99.9 |
| | 実施例 7 の組成物 | 87.4 | 99.5 | 103.9 | 104.5 | 104.1 |

- 9 -

- 8 -

表 1 から明らかな様に、市販品はダナゾールの溶出速度が遅く、3分後において45%程度であるのに対し、実施例 1、4 および 7 の組成物はすでに、90～ 100%溶出しており、実施例 1、4 および 7 の組成物の溶出性が著しく優れていることが確認された。

3. 生物学的利用率

[試験方法]

下記処方により錠剤およびカプセル剤を製造して試料とし、これらと市販品との生物学的利用率の比較検定をビーグル犬（体重12～14.5kg） 5～6頭を用い、1週間の休薬期間をおいて行った。投与前16時間絶食させ、試料または市販品を水40mlと共に経口投与し（ダナゾール50または 100mg相当量）、投与15分、30分、1時間、1時間30分、2時間、4時間、6時間、8時間後に採血し、前処理した後、血漿中のダナゾール量をHPLC法により測定した。

試料 1 （1カプセル中ダナゾール 100mg含有）

実施例 1 の組成物

1部

試料 2 (1錠中ダナゾール50mg含有)

| | |
|--------------|-------|
| 実施例 2 の組成物 | 45.6部 |
| 乳糖 | 49.0部 |
| 架橋カルボキシメチル | |
| セルロースナトリウム | 4.4部 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0部 |

試料 3 (1錠中ダナゾール50mg含有)

| | |
|---------------|-------|
| 実施例 3 の組成物 | 58.3部 |
| 結晶セルロース | 31.2部 |
| 低置換度ヒドロキシプロピル | |
| セルロース | 5.0部 |
| 架橋カルボキシメチル | |
| セルロースナトリウム | 5.0部 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.5部 |

試料 4 (1錠中ダナゾール50mg含有)

| | |
|--------------|---------|
| 実施例 7 の組成物 | 31.07 部 |
| 乳糖 | 62.29 部 |
| 架橋カルボキシメチル | |
| セルロースナトリウム | 5.65 部 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.99 部 |

[試験結果]

結果を表 2 に示す。



- 1 1 -

- 1 2 -

表 2 から明らかなように、本発明の組成物を用いて製造した錠剤またはカプセル剤は市販品よりも吸収速度が速く、Cmaxも 3～ 9倍を示し、生物学的利用率が優れていることが確認された。

上記の通り、本発明のダナゾール組成物は安定性が優れ、且つ、従来技術では予想し得ない溶出性の向上と生物学的利用率の改善をもたらし、投与量の大幅な減少、毒性の軽減が可能な、有用な製剤用組成物である。

出願人 東京田辺製薬株式会社

代理人 松山直行

表 2

| 試料 | 投与量 (mg) | Tmax (hr) | Cmax (ng/ml) | AUC (ng・hr/ml) |
|------|-------------|--------------|-----------------|-------------------|
| 市販品 | 100 | 1.2 | 86 | 252 |
| 試料 1 | 100 | 1.2 | 738 | 1860 |
| 試料 2 | 100 | 0.8 | 368 | 956 |
| 試料 3 | 50 | 1.4 | 322 | 816 |
| 試料 4 | 100 | 0.8 | 272 | 570 |

表中 Tmax : 最高血中濃度に至るまでの時間
 Cmax : 最高血中濃度
 AUC : 血中濃度時間曲線下面積

- 1 3 -

- 1 4 -